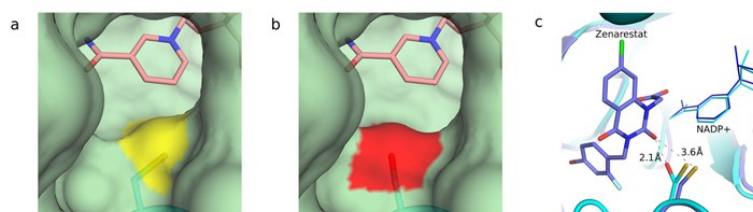


26/06/2019

Una recerca en col·laboració amb el Síncrotró ALBA prova la ineficàcia d'alguns fàrmacs contra la diabetis



Per primera vegada s'ha usat **llum de síncrotró** per simular danys per **estrès oxidatiu** a la proteïna **aldosa reductasa** i obtenir-ne l'anomenada **forma activada**. Aquesta forma de la proteïna, relacionada amb l'aparició de diverses **complicacions diabètiques**, es mostra insensible als **fàrmacs** que es desenvolupen i en dificulta el tractament. Els investigadors Xavier Parés i Jaume Farrés, del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, en col·laboració amb un equip de l'ALBA han demostrat que els canvis químics que pateix la proteïna sota estrès oxidatiu fan que els fàrmacs no funcionin en l'intent de bloquejar-la. Es proposa un **nou mètode aplicable al disseny de fàrmacs** que tingui en compte els canvis de les proteïnes sota estrès oxidatiu, com passa en malalties com el càncer, el Parkinson o l'Alzheimer.

Figura 1. Canvis en el canal d'entrada al centre d'unió de l'aldosa reductasa. La conversió de la cisteïna en serina modifica l'entrada del substrat (glucosa). a) Entrada del centre d'unió de la forma nativa de l'aldosa reductasa. L'àtom de sofre de la cisteïna està marcat en groc. b)

Entrada del centre d'unió de la proteïna irradiada, que mostra la serina en vermell. En tots dos casos, l'anell de nicotinamida del cofactor involucrat s'indica en color rosa. c) Col·lisions estèriques de l'aldosa reductasa activada amb un dels fàrmacs provats: el Zenarestat. L'inhibidor, dissenyat contra la forma nativa, mostra col·lisions severes amb la serina però no amb la cisteïna.

L'*aldosa reductasa* és una proteïna que s'estudia des dels anys 80 i ja fa temps que es coneix la seva relació amb la diabetis. Ara, els investigadors Xavier Parés i Jaume Farrés, en col·laboració amb l'equip del Sincrotró ALBA, han demostrat per què alguns dels fàrmacs que s'estan desenvolupant per tractar els efectes de la diabetis no funcionen en l'intent de bloquejar l'*aldosa reductasa*. Els resultats d'aquesta recerca s'han publicat a la revista *Scientific Reports*.

En general, la proteïna té funcions detoxificants en la cèl·lula però també és capaç de transformar la glucosa en una molècula anomenada sorbitol. En situacions d'hiperglucèmia (alt nivell de glucosa en sang), aquesta reacció es dona molt més i el sorbitol s'acumula, consumint les reserves d'antioxidants. Si la situació d'hiperglucèmia es cronifica – com en cas de diabetis –, provoca un seguit de desequilibris dins la cèl·lula que porten a un estrès oxidatiu perjudicial.

Per evitar aquesta situació, cal obtenir un fàrmac que inhibeixi l'activitat de l'*aldosa reductasa* per reduir la presència de sorbitol. L'objectiu és que el fàrmac s'uneixi a la proteïna i ocupi el lloc d'enllaç que correspondria a la glucosa. Així, s'aturaria d'arrel la reacció química que porta a l'estrès oxidatiu.

Tanmateix, encara no s'han creat fàrmacs efectius per combatre la proteïna i en els assajos clínics no funcionen com seria desitjable. “La qüestió és que l'*aldosa reductasa* pot presentar dues formes diferents, la nativa original i l'activada. Degut a l'estrès oxidatiu que hi ha en condicions de diabetis, canvia de forma i apareix la variant activada” explica Isidro Crespo, estudiant de doctorat del Sincrotró. Malgrat saber-se aquest canvi en l'estructura de la proteïna, se segueixen dissenyant fàrmacs tenint en compte la forma original, enlloc de l'activada. Els resultats obtinguts per l'equip mostren en detall com canvia la proteïna sota els efectes de l'estrès oxidatiu i, el més important, com aquests canvis afecten l'eficàcia dels fàrmacs.

Nou mètode amb llum de sincrotró

La línia de llum XALOC del Sincrotró ALBA permet determinar quina estructura tridimensional tenen les proteïnes. En aquest estudi, a més, també s'ha aprofitat la llum de sincrotró, principalment formada per raigs X d'alta energia, per produir danys a la proteïna. “Hem vist que, irradiant l'*aldosa reductasa* amb la llum del Sincrotró, podem provocar els mateixos efectes que els que pateix la proteïna sota l'estrès oxidatiu de les cèl·lules de persones amb diabetis” comenta Albert Castellví, investigador de l'equip. “Aconsegüim convertir la forma nativa de la proteïna en una altra que es comporta igual que la forma activada real que tenen els diabètics” afegeix.

Un cop obtinguda aquesta forma activada, han provat fàrmacs que ja havien estat descartats en els assajos clínics i han corroborat que no són efectius. Conclouen que es deu al canvi d'estructura que ha patit la proteïna a causa de la irradiació amb els raigs X del Sincrotró. Sota

condicions d'estrès oxidatiu, la conversió de tan sols un aminoàcid de la proteïna original (una cisteïna) en d'altres aminoàcids, majoritàriament serina o alanina, afecta la unió del fàrmac inhibidor a la proteïna i explica el canvi de comportament dels fàrmacs. Perquè el fàrmac sigui efectiu, cal que encaixi en l'*aldosa reductasa* com si es tractés d'una peça d'un trencaclosques. Si la proteïna canvia de forma, el fàrmac no hi encaixarà bé. Per als investigadors, aquest fet causa la ineficàcia dels fàrmacs de la diabetis i proposen obrir una nova via en el desenvolupament de fàrmacs: dissenyar-los perquè encaixin en la forma canviada, l'activada, per bloquejar-la totalment.

L'alta complexitat de l'estrès oxidatiu i la diversitat de factors que el provoquen fan que no es pugui reproduir *in vitro*. "Per això el mètode amb llum de síncrotró és de gran utilitat per induir i estudiar els canvis que pateix l'*aldosa reductasa* en les condicions d'estrès oxidatiu derivades de la diabetis", ressalta Judith Juanhuix, investigadora i responsable d'aquest estudi. Aquest mètode, de fet, és generalitzable i es podria estendre a l'estudi d'altres proteïnes que veuen modificada la seva estructura en estrès oxidatiu i que són rellevants en malalties com el Parkinson, el càncer o l'Alzheimer.

Jaume Farrés

Departament de Bioquímica i de Biologia Molecular
Universitat Autònoma de Barcelona
Jaume.Farres@uab.cat

Referències

[View low-bandwidth version](#)